

⑩ 日本国特許庁 (JP)

⑪ 特許出願公開

⑫ 公開特許公報 (A)

昭58—10559

⑬ Int. Cl.<sup>3</sup>  
C 07 C 161/05  
// C 07 C 149/247

識別記号

庁内整理番号  
7142—4H  
7162—4H

⑭ 公開 昭和58年(1983)1月21日

発明の数 1  
審査請求 未請求

(全 4 頁)

⑮ α-クロル-β-チオスルフォ-プロピオン  
酸エステル塩の製造法

横浜市戸塚区上郷町2136—10

⑯ 発明者 柳生一史

川崎市幸区鹿島田958

⑰ 特 願 昭56—107928

⑱ 出 願 人 味の素株式会社

⑲ 出 願 昭56(1981)7月10日

東京都中央区京橋1丁目5番8  
号

⑳ 発明者 江口新比古

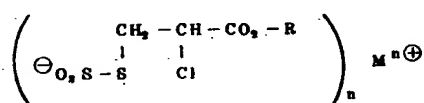
明 細 書

1 発明の名称

α-クロル-β-チオスルフォ-プロピオン  
酸エステル塩の製造法

2 特許請求の範囲

α, β-ジクロルプロピオン酸エステルある  
いはα-クロルアクリル酸エステルにチオ硫酸  
塩を反応させることを特徴とする下記一般式で  
示されるα-クロル-β-チオスルフォ-プロ  
ピオン酸エステル塩の製造法。



(式中、Rは低級アルキル基、Mはアルカリ金  
属、アンモニウム又はアルカリ土類金属、nは  
Mによつて定まる陽イオン価数で、1又は2を  
示す)

3 発明の詳細な説明

本発明はα-クロル-β-チオスルフォ-

ロピオン酸エステル塩の製造法に関し、更に詳し  
くはα, β-ジクロルプロピオン酸エステルある  
いは、α-クロルアクリル酸エステルにチオ硫酸  
塩を反応させる事の特徴とするα-クロル-β-  
チオスルフォ-プロピオン酸エステル塩の製造法  
に関する。

α-クロル-β-チオスルフォ-プロピオン酸  
エステル塩は例えば、これをアンモニウムなどと反  
応させることによりα-アミノ-β-チオスル  
フォ-プロピオン酸誘導体すなわち、S-スルフォ  
-システイン誘導体に変換し、次いでこれを酸で  
加水分解することにより容易にDL-システイン  
更にDL-システインに導くことができることから  
含硫アミノ酸の合成中間体として有用な物質であ  
る。

従来、α, β-ジクロルプロピオン酸エステル  
あるいはα-クロルアクリル酸エステルを出発原  
料に用いてDL-システインを製造する方法とし  
ては、これらにチオ尿素を作用させてS-(β-  
カルボアルコキシ-β-クロルエチル)イソチオ

尿素とし、次いでこれを加水分解させてβ-(β-カルボキシ-β-クロロエチル)イソチオ尿素を得、更にアルカリによる閉環反応によつて生成する2-アミノチアゾリン-4-カルボン酸を加水分解する方法が知られている(H. Behringerら、Ann. 574, 140.(1951))。しかし、この公知方法は硫黄源として高価なチオ尿素を使用する上に、上述した様に工程数が多い等の欠点がある。

本発明者はα,β-ジクロロプロピオン酸エステルあるいはα-クロロアクリル酸エステルから工業的に安価に入手可能な硫黄源を使用し、DL-システインの合成中間体を製造し得る新規な方法について鋭意研究を重ねた結果、α,β-ジクロロプロピオン酸エステルあるいはα-クロロアクリル酸エステルに溶剤中、硫黄源としてチオ硫酸塩を作用させた場合、チオスルホ基は選択的に、β位に導入され、α-クロロ-β-チオスルホ-プロピオン酸エステルの塩が生成し、このものは後記参考例に示した如くDL-システイン、

コール、アセトン等の親水性有機溶媒の混合溶媒系の使用が好都合である。又、チオ硫酸塩としては、特に制限されないが、例えば、リチウム、ナトリウム、カリウム等のアルカリ金属塩、アンモニウム塩又はカルシウム等のアルカリ土類金属塩等が用いられる。反応温度は室温から用いた溶媒の沸点までの範囲が挙げられ、反応時間は反応温度によつて数時間から数日間で選択される。

反応終了後、反応混合物より目的とするα-クロロ-β-チオスルホ-プロピオン酸エステル塩の単離は、通常の方法、例えば、溶媒を除去後、アルコールで抽出脱塩し抽出液から晶析させる等により行なうことができる。しかし、反応混合物より単離せずにそのまま次工程の反応に供してもよい。

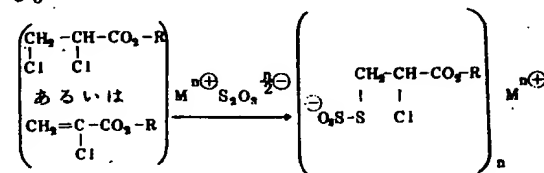
以下、実施例並びに参考例により具体的に説明する。

#### 実施例1

α,β-ジクロロプロピオン酸メチルエステル

DL-システインの合成中間体として有用であることを見出し、本発明を完成するに至つた。

本発明の方法を反応式で示せば、次の通りである。



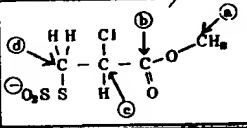
(式中、Rはメチル、エチル等の低級アルキル基、Mはリチウム、ナトリウム、カリウム等のアルカリ金属、アンモニウム、カルシウム等のアルカリ土類金属、nはMによつて定まる陽イオン価数で1又は2を示す)

本発明において、α,β-ジクロロプロピオン酸エステルあるいは、α-クロロアクリル酸エステルとチオ硫酸塩との反応は水性媒体中、ほぼ等モル用いて行われるが、いずれか一方を過剰に用いてもよい。エステルとしては、メチルエステル、エチルエステル等の低級アルキルエステルが好ましく使用される。又、溶媒としては、水及びアル

7.8g(0.05モル)を含有するメタノール45ml-水20mlからなる溶液と、チオ硫酸ナトリウム・5水和物12.4g(0.05モル)を含有する水45ml-メタノール45mlからなる溶液を混合し、50℃で1晩加熱攪拌した。次いで反応液を減圧下に濃縮乾燥し、残液にメタノール50mlを加え、メタノール可溶部を抽出する操作を2回くりかえした。メタノール不溶部は未反応のチオ硫酸ナトリウム・5水和物が主であることを赤外線吸収スペクトルで確認した。メタノール抽出液を合せ、活性炭0.5gを加え、脱色濾過後、濾液から減圧下、メタノールを留去した。残液にエーテル50mlを加え、エーテル可溶部を抽出した。本操作を3回くりかえした。エーテル不溶部を減圧下に乾燥し、α-クロロ-β-チオスルホ-プロピオン酸メチルエステル・ナトリウム塩10.1g(収率79%)を得た。

本品の構造は、赤外線吸収スペクトル、 $\text{C}^{13}$ -NMRスペクトルで確認した。尚、赤外線吸収スペクトル(ヌジオール中)は図1に示し、 $\text{C}^{13}$ -

NMRスペクトル(重メタノール-重水中)は下表に一括して示した。

		ケミカルシフトの位置(のTMSからの位置)	オフ・レゾナンスの結果
a	炭素	55 ppm	/
b	炭素	172 ppm	シングレット
c	炭素	56 ppm	ダブルット
d	炭素	39 ppm	トリプレット

#### 実施例2

α-クロルアクリル酸メチルエステル6.0g(0.05モル)のメタノール45ml-水20mlからなる溶液とチオ硫酸ナトリウム・5水和物12.4g(0.05g)のメタノール45-水45mlからなる溶液を混合し、室温で18時間攪拌した。次いで、反応液を減圧下に濃縮乾固し、その残液を

実施例1と同様に処理してα-クロル-β-チオ

率46%)を得た。該結晶を塩酸溶液に溶解させ、活性炭で脱色処理した後に、水酸化ナトリウム溶液で中和晶析し、生成した結晶を濾取乾燥し、精製DL-システイン2.9gを得た。

該結晶が、標品のDL-システインと赤外線吸収スペクトル、アミノ酸アナライザー等の分析により、完全に一致することを確認した。

#### 参考例2

α-クロルアクリル酸メチル6.0g(0.05モル)のメタノール45ml-水20mlからなる溶液とチオ硫酸ナトリウム・5水和物12.4g(0.05モル)のメタノール45ml-水45mlからなる溶液を混合し、室温で18時間攪拌した。反応終了後、反応液を減圧下に濃縮し、残液に濃アンモニア水100mlを加え封管下に100℃で100分間加熱した。

次に反応液を減圧下濃縮し、脱アンモニアを行なった後、得られた水溶液に35%塩酸20mlと水を加え全体を100mlにし、100℃で6時間

スルフォ-プロピオン酸メチルエステル・ナトリウム塩9.3g(収率73%)を得た。

本品の構造を赤外線吸収スペクトル、NMRスペクトルで確認した。

#### 参考例1

実施例1で得たα-クロル-β-チオスルフォ-プロピオン酸メチルエステル・ナトリウム塩9.0g(0.035モル)を水80mlにとかし、これに濃アンモニア水100mlを加え、室温で密封下に攪拌を4日間行なつた。次に反応液を減圧下濃縮し、脱アンモニアを行ない、残留水溶液に35%塩酸20mlと水を加え、全体を100mlにした後に100℃で6時間、加熱還流を行なつた。シリカゲル薄層クロマトグラフィーにより、反応溶液中に、DL-システイン及び未加水分解のS-スルフォ-システインが存在する事を確認した。反応液を水酸化ナトリウム水溶液でpH8に調整し、室温で1晩攪拌を行なつた。生成沈殿した結晶を濾取し乾燥して粗DL-システイン3.9g(収

率46%)を得た。該結晶を塩酸溶液に溶解させ、活性炭で脱色処理した後に、水酸化ナトリウム溶液で中和晶析し、生成した結晶を濾取乾燥し、精製DL-システイン2.9gを得た。

該結晶が、標品のDL-システインと赤外線吸収スペクトル、アミノ酸アナライザー等の分析により、完全に一致することを確認した。

#### 4 図面の簡単な説明

図1はα-クロル-β-チオスルフォ-プロピオン酸メチルエステル・ナトリウム塩の赤外線吸収スペクトルを例示した図面である。

図 1

